

# Žene i kronična bol

## Women and Chronic Pain

MIRJANA LONČARIĆ – KATUŠIN

Opća bolnica Karlovac, Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_Kronična bol predstavlja velik javnozdravstveni problem, a oboljeli se susreću sa značajno narušenom kvalitetom života. Epidemiološkim studijama dokumentirana je veća prevalencija kronične boli kod žena u usporedbi s muškarcima. Kronična bol pogađa između 20 i 40 % odraslih osoba. U istraživanju kroničnih bolnih stanja utvrđena je prevalencija kronične boli od 45 % kod žena i 31 % kod muškaraca. Razlike u prevalenciji bolnih stanja među spolovima mogu se pripisati razlikama u proizvodnji spolnih hormona, anatomiji, neuromišićnoj kontroli i upalnom odgovoru. U istraživanju boli treba uzeti u obzir spolne razlike te podići svijest o sličnostima i razlikama među spolovima kada je u pitanju odgovor na bol, farmakološke i nefarmakološke metode liječenja boli. Utvrđivanje međuspolnih razlika u eksperimentalnoj i kliničkoj boli te personalizacija njezina liječenja omogućila bi poboljšanje kvalitete života žena koje žive s boli.

**KLJUČNE RIJEČI:** bol, spolne razlike, percepcija boli, opioidni analgetici

**SUMMARY** \_\_\_\_\_Chronic pain is a major public health issue whose patients face a substantially compromised quality of life. Epidemiological studies have documented a greater prevalence of chronic pain in women compared to men, affecting between 20-40% of adults. In the study of chronic pain ailments, a prevalence of 45% was documented in women and 31% in men. Differences in this prevalence between the sexes can be attributed to variances in sex hormone production, anatomy, neuromuscular control and inflammatory response. In pain research, gender differences should be considered, and awareness raised on the contrasts between the sexes regarding pain response and pharmacological/non-pharmacological treatment methods. Identifying these differences in experimental and clinical pain and personalizing its treatment would enable the improvement of quality of life for women suffering from pain.

**KEY WORDS:** pain, gender differences, pain perception, opioid analgesics



### Uvod

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća niz epidemioloških studija dokumentiralo je veću prevalenciju kronične boli kod žena u usporedbi s muškarcima. Hipoteze koje objašnjavaju ovu nejednakost odnose se na faktore povezanu sa spolom (hormoni i reproduktivni čimbenici) te povezanost kronične boli s razlikama u društvenim i kulturološkim iskustvima boli među spolovima (1).

Iako se smatra da su žene „osjetljivije na bol“ od muškaraca, problem je složeniji i treba uzeti u obzir biološke, psihološke i kulturološke čimbenike. Razlike u prevalenciji bolnih stanja među spolovima mogu se pripisati razlikama u proizvodnji spolnih hormona, anatomiji, neuromišićnoj kontroli i upalnom odgovoru (2).

Istraživanja upućuju da žene pokazuju povećanu osjetljivost na eksperimentalni bolni podražaj. Neka istraživanja ukazuju na značajnu razliku između muškaraca i žena i u odgovoru na farmakološke i nefarmakološke metode liječenja boli (3).

Do danas nisu razvijene farmakološke mogućnosti liječenja kronične boli posebno za žene. Liječenje kronične boli uglavnom se provodi lijekovima koji su prvobitno razvijeni za druge bolesti te imaju ograničenu učinkovitost i problematičnu podnošljivost (4).

### Prevalencija kronične boli

Dosadašnja istraživanja ukazuju na nejednakost u distribuciji kronične boli između muškaraca i žena, pri čemu su žene one za koje je vjerojatnije da će doživjeti iskustvo kronične boli. Žene su općenito osjetljivije na bol, imaju veću osjetljivost za mnoga bolna stanja i osjećaju više boli tijekom života (5).

Klasifikacija kronične boli pruža informacije o spolnoj prevalenciji boli. Fibromialgija, stanje karakterizirano kroničnom boli, znatno je češća u žena. Čak 80 – 90 % dijagnosticiranih slučajeva su žene. Ostala bolna stanja koja češće pogađaju žene uključuju sindrom iritabilnog crijeva, reumatoidni artritis, osteoartritis, poremećaj temporomandibularnog zgloba, kroničnu bol u zdjelici i migrensku glavobolju. Migrena, mišićno-koštana bol (uključujući fibromijalgiju) i reumatska bol pokazuju najizraženije spolne razlike u prevalenciji u korist ženskog spola.

Žene žive dulje s dugotrajnim zdravstvenim problemima, uključujući i kroničnu bol. Kronična bol pogađa između 20 i 40 % odraslih osoba. U istraživanju kroničnih bolnih stanja koje je provedeno u 17 zemalja utvrđena je prevalencija kronične boli od 45 % kod žena i 31 % kod muškaraca (6).

Istraživanje provedeno u nizozemskoj populaciji pokazalo je da žene imaju veću prevalenciju mišićno-koštane boli. Ona

je prisutna kod 39 % muškaraca i 45 % žena. Spolne razlike prisutne su na većini anatomskih bolnih mjesta, osobito za kuk i zapešće/šaku, dok su najniže spolne razlike utvrđene za donji dio leđa i koljeno. Kod bolesnika s trajnom kroničnom boli žene su prijavljivale viši skor boli u odnosu na muškarce (7).

## Bol i spolne razlike

Postoje uočljive spolne razlike u odgovoru na eksperimentalnu bolnu stimulaciju, u stavu prema boli, simptomima i znakovima bolnih poremećaja i u odgovoru na liječenje boli između spolova (8).

Najčešće kliničke razlike u boli žena u odnosu na muškarce odnose se na tendenciju prisutnosti boli u većem broju anatomskih regija tijela kod žena. One češće izvješćuju o boli i imaju veći rizik nastanka trajne kronične boli (9).

Između spolova mogu postojati razlike i u jačini boli. Isto je teško procijeniti u kliničkoj praksi. Razlozi leže u brojnim varijablama koje su uključene u ovu procjenu, osobito potencijalne razlike u odgovoru na liječenje boli (10).

Razlike u boli među spolovima istraživane su i u odgovoru na eksperimentalnu bol. Racine i suradnici publicirali su spoznaje o korelaciji eksperimentalne percepcije boli s rodom i spolom. Ispitana je spolna razlika u percepciji laboratorijski izazvane toplinske, tlačne, ishemijske, mišićne, električne, kemijske i visceralne boli u zdravih ispitanika. Pragovi za bol kod žena i muškaraca usporedivi su za hladnoću i ishemijsku bol, dok su pragovi boli od pritiska niži u žena (10). Žene također slabije toleriraju toplinski izazvanu bol nego muškarci, dok je tolerancija na ishemijsku bol usporediva u oba spola (9). Općenito, žene pokazuju veću osjetljivost na bol (niži pragovi/tolerancija, veći intenzitet boli) u usporedbi s muškarcima (11).

Veličinu spolnih razlika u boli teško je odrediti s obzirom na velike varijacije ovisno o vrsti boli i populaciji koja se proučava. Pronalaženje izvora razlika u većoj prevalenciji pojedinih bolnih stanja među ženama u odnosu na muškarce zahtijeva biopsihosocijalno izučavanje (12).

Spolne razlike koje utječu na percepciju boli uključuju i učinak spolnih hormona na putove signalizacije boli i anatomске razlike u organizaciji tih putova (13).

Biopsihosocijalni čimbenici mogu pridonijeti razlikama u osjetljivosti na bol između zdravih žena i muškaraca. Neke studije sugeriraju da alodinija i sekundarna hiperalgezija mogu biti izraženije kod žena nego kod muškaraca. S druge strane, dokazi koji podupiru manje učinkovite endogene sustave za inhibiciju boli kod žena su različiti i ne odnose se nužno na sve modalitete boli. Čini se da kognitivni i socijalni čimbenici djelomično objašnjavaju neke razlike povezane sa spolnim razlikama i boli (14).

Što se tiče bioloških čimbenika, prijenos i modulacija signala boli mogu se razlikovati kod muškaraca i žena. Normalne

hormonalne varijacije i promjene povezane s reproduktivnim funkcijama žena mogu biti spolno specifični izvori boli, kao i patološki procesi povezani s njima (2).

Povezanost spolnih hormona kao biološkog čimbenika više se izučava u odnosu na genetske i neuroimunološke čimbenike. Hormonski receptori nalaze se duž središnjega i perifernoga živčanog sustava. Oni mogu poboljšati nocicepciju putem modulacije različitih neurotransmitera, interakcijom s drugim spolnim hormonima, učinkom na limbički sustav ili posredovanjem putem endogenih opioda (11).

Utjecaj spolnih hormona na percepciju boli donekle je nejasan, posebno uloga estrogena. Estrogenski receptori nalaze se u gotovo svim stanicama i tkivima, uključujući leđnu moždinu i područja mozga koja percipiraju i tumače bol. Dosadašnja istraživanja ukazuju da estrogen povećava odgovor na bol (visceralna bol), smanjuje odgovor na bol (somatska bol) ili nema učinka. Ženski reproduktivni hormon estrogen ima ulogu u nekim bolnim stanjima kao migrenska glavobolja, temporomandibularni poremećaj i bol, dok su za druga bolna stanja dokazi o hormonskoj uključenosti manje jasni. Čini se da je uloga androgena u percepciji boli nešto jasnija, testosteron smanjuje bol kod muškaraca i žena u studijama na ljudima i životinjama, prvenstveno kroz utjecaj na upalu (15).

Psihosocijalni čimbenici uključuju emocije, strategije suočavanja, rodne uloge, zdravstveno ponašanje i korištenja zdravstvenih usluga. Psihološki se žene mogu razlikovati u kognitivnoj i emocionalnoj obradi boli (16).

Potencijalni izvor spolnih razlika u boli može ležati i u višestrukim primarnim ulogama žena, društvenim, obiteljskim i profesionalnim, čime se razlikuju od muškaraca. Društveno, žene se razlikuju od muškaraca u svojim društvenim, obiteljskim i profesionalnim ulogama, a to također mogu biti potencijalni izvori spolnih razlika u boli. Žene su sklonije izražavanju emocija, a isto je društveno neprihvatljivo za muškarce.

## Neka bolna stanja s većom prevalencijom u žena

### Migrena

Migrena je česta neurološka bolest koja pokazuje veću prevalenciju u žena nego u muškaraca. Jednogodišnja prevalencija migrene u Europi je 22 %, s prevalencijom od 27,7 % u žena i 14,8 % u muškaraca. Istraživanja pokazuju da su napadaji češći, traju dulje i teži su kod žena nego kod muškaraca (17). Jedan od mogućih razloga veće prevalencije migrene kod žena je fluktuacija u razinama estrogena, progesterona i androgena povezana s promjenama u doživljaju boli. Predmenstrualne promjene spolnih hormona povećavaju rizik od razvoja migrenskih napadaja u žena. Trudnoća, kada su razine ženskih hormona u plazmi visoke i stabilne, općenito je povezana s poboljšanjem učestalosti

migrena, dok je menopauza prijelazna faza kada se migrena može poboljšati ili pogoršati.

### Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je kronična upalna bolest koja pogađa uglavnom žene s omjerom žena i muškaraca 3 : 1. Zabilježene su spolne razlike u pogledu tijeka i karakteristika bolesti, koje utječu na mjere ishoda i percepciju boli, što u konačnici dovodi do razlika između muškaraca i žena u odgovoru na liječenje (18).

### Fibromialgija

Sindrom fibromialgije je kronični mišićno-koštani poremećaj nepoznate etiologije koji pogađa do 5 % svjetske populacije. Sindrom fibromialgije ima visoku dominaciju kod žena u odnosu na muškarce, što čini 80 – 96 % (19).

### Sindrom kronične boli u zdjelici

Kronična bol u zdjelici veliki je javnozdravstveni problem za žene. Ona čini oko 20 % ginekoloških konzultacija. Procijenjena globalna prevalencija za žene je 5,7 – 26,6 % te 2 – 16 % u muškaraca. Često je povezana s negativnim kognitivnim, seksualnim i emocionalnim posljedicama, kao i sa simptomima koji upućuju na disfunkciju donjega urinarnog trakta (20). Sindrom kronične boli u zdjelici negativno se odražava na kvalitetu života oboljelih. Liječenje nije uvijek učinkovito, a većina dostupnih smjernica temelji se na smjernicama za druge oblike kronične boli (21).

Jedan od najkarakterističnijih sindroma kronične boli u zdjelici kod žena je sindrom bolnoga mokraćnog mjehura (također se naziva bol mokraćnog mjehura ili intersticijski cistitis). To je kronično, bolno stanje mjehura. Simptomi sindroma bolnoga mokraćnog mjehura uključuju intenzivne bolove u zdjelici (osjećaju se ispod pupka), iznenadni jaki nagoni za mokrenjem, potreba za mokrenjem češće nego obično i buđenje nekoliko puta tijekom noći radi mokrenja.

### Srednja životna dob, menopauza i bol

Srednja životna dob (45 – 60 godina starosti) predstavlja kritično razdoblje za žene tijekom kojeg se učestalost bolnih tegoba povećava. Žene su pogođene kroničnom boli s većom prevalencijom i većom razinom invaliditeta povezanog s boli u usporedbi s muškarcima (22).

Neučinkovito liječenje boli u srednjim godinama može imati dugoročne učinke na zdravlje žena u periodu života koje je obilježeno visokom razinom obiteljskih i radnih zahtjeva. Neučinkovito liječenje boli povezano je s deficitom u kvaliteti života i psihološkoj prilagodbi, invaliditetom, smanjenim potencijalom prihoda i visokom razinom korištenja zdravstvene skrbi. Za žene je srednja dob obilježena hormonalnim promjenama prijelaza u menopauzu, tzv. menopauzalna tranzicija (23).

Fang i suradnici publicirali su sustavni pregled i metaanalizu koja je istražila globalnu prevalenciju simptoma povezanih s menopauzom među ženama iz više domena koje uključuju somatske, psihološke, urogenitalne i druge simptome. Metaanaliza je pokazala da prevalencija ovih simptoma znatno varira, s najvećom prevalencijom nelagode u zglobovima i mišićima (65,43 %, 95 % CI 62,51 – 68,29) i najnižom prevalencijom za osjećaj mravinjanja (20,5 %, 95 % CI 13,44 – 28,60). Pokazalo se da se upravo prevalencija većine simptoma u postmenopauzalnoj fazi dramatično povećala. Većina simptoma povezanih s menopauzom pogađala je 50 % žena srednje životne dobi. Kako žene u prosjeku provode oko 30 % svoga životnog vijeka oko menopauze, važno je razumjeti prijelaz u perimenopauzu, njezine simptome i terapijski pristup (24). U istraživanju Lua i suradnika prvih 5 simptoma menopauze bili su nesаница, umor, bolovi u kostima i zglobovima, seksualna disfunkcija i emocionalna nestabilnost (25).

Mišićno-koštana bol jedan je od vodećih zdravstvenih problema tijekom faza menopauze. Ona je prisutna kod 40 – 60 % žena.

### Spolne razlike u odgovoru na farmakoterapijsko liječenje boli

Istraživanja o spolnim razlikama u odgovoru na farmakoterapiju u liječenju boli uglavnom su usmjerena na opioide. Rezultati o spolnim razlikama u odgovoru na opioide za kontrolu boli uglavnom su proturječni. Pisanu i suradnici učinili su metaanalizu razlika i sličnosti između muškaraca i žena u odgovoru na opioide te istražili potencijalni utjecaj intenziteta boli, dobi, tjelesne težine i drugih čimbenika. Što se tiče akutne boli, pronašli su umjerenu kvalitetu dokaza da se žene i muškarci ne razlikuju u odgovoru na opioide. Kod kronične nemaligne boli utvrdili su da žene primaju manje dnevne doze opioida (niska kvaliteta dokaza). Kod kronične boli malignog podrijetla nije uz vrlo nisku kvalitetu dokaza postojala razlika žena u odnosu na muškarce u dnevnoj dozi opioida.

Kako dob, tjelesna težina i komorbidni mentalni poremećaji također značajno modificiraju učinkovitost liječenja boli opioidima, uloga i ovih čimbenika treba biti procijenjena u izučavanju spolnih razlika na opioide u kontroli boli (26). Različito reagiranje muškaraca i žena na različite klase opioidnih lijekova sugerira da se endogeni opioidni sustav može razlikovati u oba spola, što može utjecati na učestalost boli (5).

Utvrđeno je da je potencijal vezanja mu-opioidnih receptora veći kod zdravih žena nego kod muškaraca, sa smanjenim vezanjem nakon menopauze. Studije na životinjama podupiru ovaj nalaz utjecaja spolnih hormona (27).

U odnosu na općenito korištenje analgetika većina istraživanja ukazuje da žene rabe više lijekova za ublažavanje боло-

va nego muškarci. Žene mogu biti izložene većem riziku od štetnih učinaka i ovisnosti. Dio razlika u spolovima objašnjava se većom učestalošću bolnih stanja među ženama, ali značajnu razliku u korištenju analgetika još uvijek treba objasniti.

Utjecaj spola na ovaj odnos i dalje je slabo shvaćen. Dokazane su razlike u djelotvornosti analgetika u odnosu na sastav tijela, metabolizam i hormonske profile.

Psihološki i društveni elementi spola također su povezani s promijenjenim iskustvima boli i profilima uporabe analgetika, iako uz značajne individualne varijacije. Daljnja bi istraživanja mogla razotkriti različite niti koje povezuju učinke spola na analgeziju s ciljem individualiziranja analgezije kako bi se optimiziralo ublažavanje boli (26).

## Zaključak

U istraživanju boli treba uzeti u obzir spolne razlike te podići svijest o sličnostima i razlikama među spolovima kada je u pitanju odgovor na bol, farmakološke i nefarmakološke metode liječenja boli. Naglasak treba staviti na razumijevanje čimbenika rizika za nastanak kronične boli kod žena te odgovor na analgetike kod žena. Osnovu čine daljnja istraživanja spolnih razlika patofiziologije akutne boli, kronične perzistentne boli te prevencija tranzicije akutne u kroničnu bol. Sve navedeno trebalo bi dati odgovor na međuspolne razlike u eksperimentalnoj i kliničkoj boli te personalizaciju njezina liječenja kako bi dugoročni ishod pozitivno utjecao na kvalitetu života žena koje žive s boli.

## LITERATURA

1. Borra C, Hardy R. Differences in chronic pain prevalence between men and women at mid-life: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2023 Apr 28;13(4):e065497. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065497.
2. Templeton KJ. Sex and Gender Issues in Pain Management. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 May 20;102 Suppl 1:32-35. doi: 10.2106/JBJS.20.00237.
3. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):52-8. doi: 10.1093/bja/aet127.
4. Casale R, Atzeni F, Bazzichi L, Beretta G, Costantini E, Sacerdote P i sur. Pain in Women: A Perspective Review on a Relevant Clinical Issue that Deserves Prioritization. *Pain Ther*. 2021 Jun;10(1):287-314. doi: 10.1007/s40122-021-00244-1.
5. Osborne NR, Davis KD. Sex and gender differences in pain. *Int Rev Neurobiol*. 2022;164:277-307. doi: 10.1016/bs.irn.2022.06.013.
6. Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC, Borges GL i sur. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain*. 2008 Oct;9(10):883-91. doi: 10.1016/j.jpain.2008.05.005. Epub 2008 Jul 7. Erratum in: *J Pain*. 2009 May;10(5):553.
7. Wijnhoven HA, de Vet HC, Picavet HS. Prevalence of musculoskeletal disorders is systematically higher in women than in men. *Clin J Pain*. 2006 Oct;22(8):717-24. doi: 10.1097/01.ajp.0000210912.95664.53.
8. Belfer I. Pain in women. *Agri*. 2017 Apr;29(2):51-54. doi: 10.5505/agri.2017.87369.
9. Kennedy J, Roll JM, Schraudner T, Murphy S, McPherson S. Prevalence of persistent pain in the U.S. adult population: new data from the 2010 national health interview survey. *J Pain*. 2014 Oct;15(10):979-84. doi: 10.1016/j.jpain.2014.05.009.
10. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? *Pain*. 2012 Mar;153(3):602-618. doi: 10.1016/j.pain.2011.11.025.
11. Bartley EJ, Palit S. Gender and Pain. *Curr Anesthesiol Rep*. 2016;6:344-53. doi: 10.1007/s40140-016-0177-2.
12. Meana M, Cho R, DesMeules M. Chronic Pain: The Extra Burden on Canadian Women. *BMC Womens Health*. 2004 Aug 25;4 Suppl 1(Suppl 1):S17. doi: 10.1186/1472-6874-4-S1-S17.
13. Keogh E. Sex and gender differences in pain: past, present, and future. *Pain*. 2022 Nov 1;163(Suppl 1):S108-S116. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002738.
14. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*. 2012 Mar;153(3):619-635. doi: 10.1016/j.pain.2011.11.026.
15. Cairns BE, Gazerani P. Sex-related differences in pain. *Maturitas*. 2009 Aug 20;63(4):292-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.06.004.
16. Meana M. The meeting of pain and depression: comorbidity in women. *Can J Psychiatry*. 1998 Nov;43(9):893-9. doi: 10.1177/070674379804300902.
17. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology,

- clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017 Jan;16(1):76-87. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9.
18. Maranini B, Bortoluzzi A, Silvagni E, Govoni M. Focus on Sex and Gender: What We Need to Know in the Management of Rheumatoid Arthritis. *J Pers Med.* 2022 Mar 20;12(3):499. doi: 10.3390/jpm12030499.
  19. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P i sur. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 May;62(5):600-10. doi: 10.1002/acr.20140.
  20. Vincent K, Evans E. An update on the management of chronic pelvic pain in women. *Anaesthesia.* 2021 Apr;76 Suppl 4:96-107. doi: 10.1111/anae.15421.
  21. Siqueira-Campos VM, de Deus MSC, Poli-Neto OB, Rosa-E-Silva JC, de Deus JM, Conde DM. Current Challenges in the Management of Chronic Pelvic Pain in Women: From Bench to Bedside. *Int J Womens Health.* 2022 Feb 18;14:225-244. doi: 10.2147/IJWH.S224891.
  22. Pavlović JM, Derby CA. Pain in midlife women: a growing problem in need of further research. *Womens Midlife Health.* 2022 May 5;8(1):4. doi: 10.1186/s40695-022-00074-x.
  23. Gibson CJ, Li Y, Bertenthal D, Huang AJ, Seal KH. Menopause symptoms and chronic pain in a national sample of midlife women veterans. *Menopause.* 2019 Jul;26(7):708-713. doi: 10.1097/GME.0000000000001312.
  24. Fang Y, Liu F, Zhang X, Chen L, Liu Y, Yang L i sur. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2024 Jul 2;24(1):1767. doi: 10.1186/s12889-024-19280-5.
  25. Lu J, Li K, Zheng X, Liu R, Chen M, Xian J i sur. Prevalence of menopausal symptoms and attitudes towards menopausal hormone therapy in women aged 40-60 years: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2023 Sep 4;23(1):472. doi: 10.1186/s12905-023-02621-8.
  26. Pisanu C, Franconi F, Gessa GL, Mameli S, Pisanu GM, Campesi I i sur. Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2019 Oct;148:104447. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104447.
  27. Wang X, Traub RJ, Murphy AZ. Persistent pain model reveals sex difference in morphine potency. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Aug;291(2):R300-6. doi: 10.1152/ajpregu.00022.2006.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Mirjana Lončarić – Katušin, dr. med.  
Opća bolnica Karlovac  
Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i  
intenzivnu medicinu  
Ul. Andrije Štampara 3, 47 000 Karlovac  
e-mail: mirjanakatusin52@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

18. studenoga 2024./November 18, 2024

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

30. prosinca 2024./December 30, 2024

